



TITLE:

CHEMICAL STUDY ON VITAMIN B[12] AND RELATED COMPOUNDS(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Yamada, Ryohei

CITATION:

Yamada, Ryohei. CHEMICAL STUDY ON VITAMIN B[12] AND RELATED COMPOUNDS. 京都大学, 1968, 工学博士

ISSUE DATE:

1968-11-25

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/212990>

RIGHT:

氏 名	山 田 良 平
	やま だ りょう へい
学 位 の 種 類	工 学 博 士
学 位 記 番 号	工 博 第 152 号
学位授与の日付	昭 和 43 年 11 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科・専 攻	工 学 研 究 科 工 業 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	CHEMICAL STUDY ON VITAMIN B₁₂ AND RELATED COMPOUNDS
	(ビタミンB ₁₂ および関連化合物の化学的研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 福 井 三 郎 教 授 宍 戸 圭 一 教 授 野 崎 一

論 文 内 容 の 要 旨

本論文はビタミン B₁₂ およびその関連化合物の生化学的な作用機構の解明に化学的な基礎を与えることを主な目的として、これの化合物の化学的性質を研究した結果をまとめたもので、3部9章にわたる本論と、緒論および結論からなっている。

緒論では従来の知見を要約し、本研究の目的、研究の方向および研究内容の概要をのべている。

本論第1部はコバルト—炭素結合を有するビタミン B₁₂ 補酵素および類似体の一般的性質を検討した結果をとりあついている。

第1章ではヒドロキシアルキル基がコバルトに結合していると考えられるビタミン B₁₂ 関連化合物を化学的部分合成法により調製し、それらがコバルト—炭素結合をもつ B₁₂ に特有の諸種の性質を備えていることを確認し、種々の条件における光分解による生成物をしらべた結果から、これらの化合物の推定構造を支持する根拠を得ている。またビタミン B₁₂ 補酵素が関与する酵素反応の1種であるジオールテヒドラターゼ系におけるこれらの化合物の作用を検討し、B₁₂ 補酵素にたいし拮抗阻害的にはたらくことを明らかにしている。

第2章はビタミン B₁₂ 補酵素やその類縁体が酸の作用によって容易に変色する特徴的な性質にかんするものであり、4種のビタミン B₁₂ 関連化合物およびそのうちの1種であるアクオーコバルト—メチルコビンアミドの下方配位子を置換した化合物の吸収スペクトルと電荷とを比較検討した。その結果、ビタミン B₁₂ 補酵素などのアルキルコバラミンにおいて、下方配位子であるヌクレオチド部がその塩基にプロトンがついて水と置換されることが変色の原因であることを示している。

第2部はビタミン B₁₂ 補酵素類似体、とくに生体内のメチル基移動の中間体の1つとして重要なメチルコバラミンのコバルト—炭素結合の分解に関する研究の結果をのべている。

第1章ではメチルコバラミンの嫌気条件下における光分解を研究し、純粋な水溶液では困難なこの反応がアルコール類の共存で容易に進行することを見出して反応生成物を検討し、また遊離基受容性の化合物

の効果をしらべた結果から、アルコールが光分解によって生成したメチル遊離基の受容体として作用したと考えられることを示している。

第2章ではメチルコバラミン以外のアルキルコバラミン類が嫌気条件下純粋な水溶液中においてメチルコバラミンと異なり容易に光分解すること、また分解生成物として1価のコバルトを含むビタミン $B_{12} s$ とアルケンが検出されることを示し、前章の結果とあわせてコバルト-炭素結合の光分解が進行するためにはホモリシスにより生じたアルキル遊離基が二次的な変化により安定化されることが重要であることを明らかにしている。

第3章はアセチルコバラミンの水酸イオンおよびシアニイオンによる分解に関するものであり、水酸イオンの作用によりコバルト-炭素結合のヘテロリシスが起こり、ビタミン $B_{12} s$ が生成することを吸収スペクトル測定により明らかにし、またシアニイオンによる分解においても、水酸イオンの作用によるビタミン $B_{12} s$ の生成が最終生成物であるジシアノコバラミンの生成に先行することを示している。

第3部ではビタミン B_{12} 関連化合物のコバルトの還元およびそれに関連する諸問題をとりあつたっている。

第1章ではアルデヒドのカルボン酸への空気酸化にアクオコバラミンが顕著な触媒作用を有することを示し、これに関連してアルデヒドがアクオコバラミンを2価のコバルトをもつビタミン $B_{12} r$ に還元することを明らかにした。またこの反応の機構としてアルデヒドがアクオコバラミンの配位子である水のかわりにコバルトに配位したものが中間体として生成することを示す実験成績をえている。

第2章ではビタミン B_{12} をアルカリ性水溶液中で加熱することにより、コバルト部の還元が起こることを明らかにし、その機構をしらべている。すなわち嫌気条件下においてシアノコバラミンを0.4%あるいは30%水酸化ナトリウム水溶液中で加熱すると、それぞれビタミン $B_{12} r$ あるいはビタミン $B_{12} s$ に類似したスペクトルを有する物質が生成すること、さらにこれらにハロゲン化アルキルを添加するとコバルト-アルキル結合を有するビタミン B_{12} 関連化合物が生成することを示している。またデヒドロコバラミンなどの挙動を比較検討した結果から、コバルトの還元機構の1つがコリン核B環における脱水素反応を伴う分子内酸化還元であることを提唱している。

第3章は固体状ビタミン $B_{12} r$ の調製を試み、成功した結果を述べている。第2部第1章で得られた知見にもとずいて、イソプロピルアルコール中でメチルコバラミンを嫌氣的に光分解してビタミン $B_{12} r$ とし、酸素の溶存していないアセトンを添加することにより沈殿をえて、電子スピン共鳴スペクトル測定、吸収スペクトル測定により、この沈殿がビタミン $B_{12} r$ であることを確認している。

第4章ではビタミン $B_{12} r$ の挙動にかんする研究結果をのべている。ビタミン $B_{12} r$ はアルキル化剤と反応しないという従来の知見にかかわらず、電解質を含む水溶液中ではきわめて穏和な条件のもとで反応が起り、アルキルコバラミンとアクオコバラミンのほぼ等モル混合液が生じることを見出している。種々の検討の結果からビタミン $B_{12} r$ とビタミン $B_{12} s$ およびアクオコバラミンの間には著しくビタミン $B_{12} r$ の側にかたよった不均下平衡が成立しており、アルキル化剤はこのビタミン $B_{12} s$ を捕捉するのであり、また電解質の役割については塩析効果によりビタミン $B_{12} r$ 分子間の相互作用を容易にしているものと推定している。

結論においては、本研究全体の結果と結論を総括的に述べている。

論文審査の結果の要旨

ビタミン B_{12} の関与する生化学反応として現在約9種類が知られており、これらの反応は水素またはメチル基の移動により起こるものと考えられている。ビタミン B_{12} の補酵素型は1958年に発見されたが、複雑なコリン核の中央に位置する3価のコバルトが上方配位子である5'-デオキシアデノシル基の5'-炭素と直結しており、天然にはじめて見出された有機コバルト結合をもつ物質として関心がもたれている。また最初 B_{12} 補酵素の類縁体として人工的に部分合成により得られ、のちに生化学的な B_{12} 関与のメチル基移動反応の中間体であることが認められたメチルコバラミンも B_{12} 補酵素と同様に生化学的にも、また有機化学、錯体化学などの面からも興味をひいている。

本研究はビタミン B_{12} および関連化合物の生化学的な作用機作の解明に化学的な基礎を与えることを主な目的として、補酵素作用に関係が深いとみられるコバルト-炭素結合の性質、コバルトの還元、還元されたコバルトを含むビタミン B_{12} r および B_{12} s の性質などの問題をとりあつかったものである。

本論第1部では、コバルト-炭素結合を有する B_{12} 補酵素類似体の若干の性質について検討している。

第1章では β -ヒドロキシエチル基、 β -ヒドロキシプロピル基または β, γ -ジヒドロキシプロピル基がコバルトに結合していると考えられる新規ビタミン B_{12} 類縁体を化学的部分合成法により調整し、種々の性質からこれら化合物の推定構造を確認した。また β, γ -ジヒドロキシプロピルコバラミンの好気条件および嫌気条件下における光分解生成物をしらべて、かかる上方配位子をもつコバラミンの光分解機構を明らかにした。つぎに上記の物質を B_{12} 補酵素の関与するジオール脱水酵素系に加えた時の作用をしらべて、拮抗阻害効果をもつことを示したが、この実験はこの酵素反応において上記のごとき化合物が中間体として生成する可能性を否定し、この酵素反応の機構に示唆を与えたものである。

第2章は B_{12} 補酵素および類縁体が酸の作用によって容易に変色する機構を検討したもので、下方配位子であるヌクレオチド部の塩基にプロトンが付加して脱離し水分子により置換されることが変色の原因であることを示した。

第2部は B_{12} 補酵素、メチルコバラミンおよび類縁物質のコバルト-炭素結合の分解にかんして研究している。

第1章ではメチルコバラミンの嫌気条件下における光分解をしらべ、コバルト-炭素結合のホモリシスにより生じるメチル遊離基がラジカル受容体と反応して安定化されるばあいにはのみ嫌気光分解反応が進行することを認めた。第2章ではメチルコバラミン以外のアルキルコバラミンは嫌気条件下で容易に光分解されるが、この分解の中途にビタミン B_{12} r のビタミン B_{12} s への還元とアルケンの生成が起こることを発見した。この現象と前章の結果とをあわせて、コバルト-炭素結合が開裂するためには最初のホモリシスによって生じるアルキル遊離基が二次変化により安定化されねばならないことを明らかにしている。この観察は B_{12} 補酵素が嫌気光分解により上方配位子から8, 5'-環化アデノシンを生じて容易に分解する事実およびメチオニン生成のモデル反応においてメチルコバラミンとホモシスティン混合物を嫌気光

照射してメチオニンが生成する機構に説明を与えたものである。

第3章はアセチルコバラミンの炭素—コバルト結合が水酸イオンまたはシアンイオンにより分解される経過を分光学的に追跡し、この結合の開裂によりまずビタミン B_{12} s が生成することを示し、これら求核反応剤の攻撃により炭素—コバルト結合が電子をコバルトに残して切断することを明らかにした。この現象は実際の酵素反応における B_{12} 補酵素およびメチルコバラミンの炭素—コバルト結合の開裂様式に示唆を与えるものといえる。

第3部は B_{12} 補酵素の生合成の中間体として、また B_{12} 補酵素およびメチルコバラミンの接触する酵反応の中間段階に出現する、2価または1価のコバルトを含む還元状態のビタミン B_{12} の生成および性質をとりあつかっている。第1章ではアルデヒドのカルボン酸への空気配化にアクオコバラミンが顕著な触媒作用を示すことを認め、これに関連してビタミン B_{12} r が反応の中間段階に生成することを観察した。第2章ではアルカリ性水溶液中でビタミン B_{12} を加熱することにより、コバルト部が2価または1価に還元される事実を発見し、還元機構の1つがコリン核B環における脱水素反応を伴う分子内酸化還元であることを明らかにした。第3章では第2部第1章でえられた知見にもとづいて、メチルコバラミンのイソプロピルアルコール溶液を嫌気光照射して生成したビタミン B_{12} r を、アセトンを加えて沈殿させることにより、純粋な固形状としてうることに成功している。第4章ではビタミン B_{12} r の希薄溶液に塩類を共存させたばあい、または上述の固形状ビタミン B_{12} r を用いて高濃度にした場合に、アルキル化剤を加えるとアルキルコバラミンとアクオコバラミンが等モル生成することを示した。この現象は生化学反応系において分光学的にビタミン B_{12} r のみが検出されるにかかわらず、ビタミン B_{12} s 特有の反応と、考えられているアルキルコバラミンの生成が起こる事実に対応するものであり、著者はビタミン B_{12} r の不均化反応によりビタミン B_{12} s とアクオコバラミンが生じ、このビタミン B_{12} s がアルキルコバラミンを与えるものと説明している。

要するに本論文はコバルトを含む複雑な化合物であるビタミン B_{12} および類縁体につき、種々の興味深い化学的新事実を発見し、ビタミン B_{12} の演じる生化学作用の機構を解明する手がかりを与えたものである。ここに得られた成果は学術上、工業上寄与することがすくなくない。よってこの論文は工学博士の学位論文として価値あるものと認める。